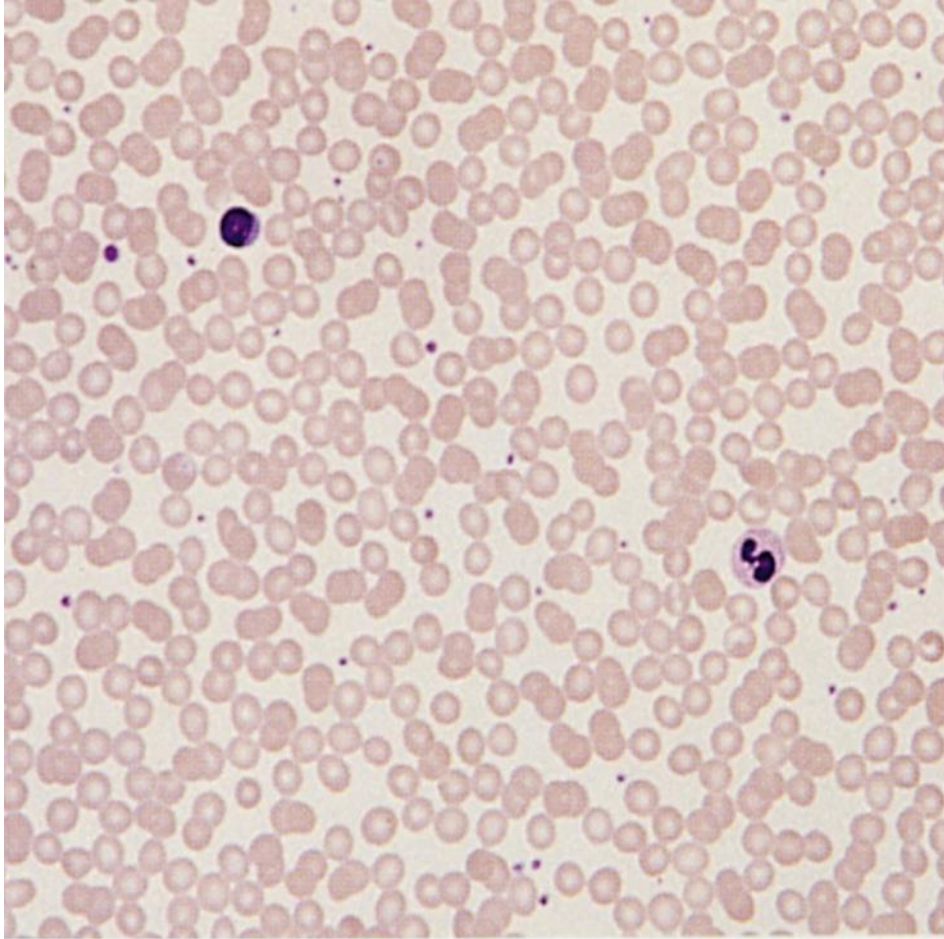


IL SANGUE



Il sangue è una particolare varietà di tessuto connettivo, costituita da una componente corpuscolata sospesa in una componente liquida, il plasma



- **La matrice extracellulare o plasma è fluida**, con fibre, presenti solo in seguito alla coagulazione (fibrina)
- **La frazione cellulare (componente corpuscolata)** è costituita da **eritrociti, leucociti e piastrine**

Colorazioni per il sangue:

Colorazione di May Grunwald

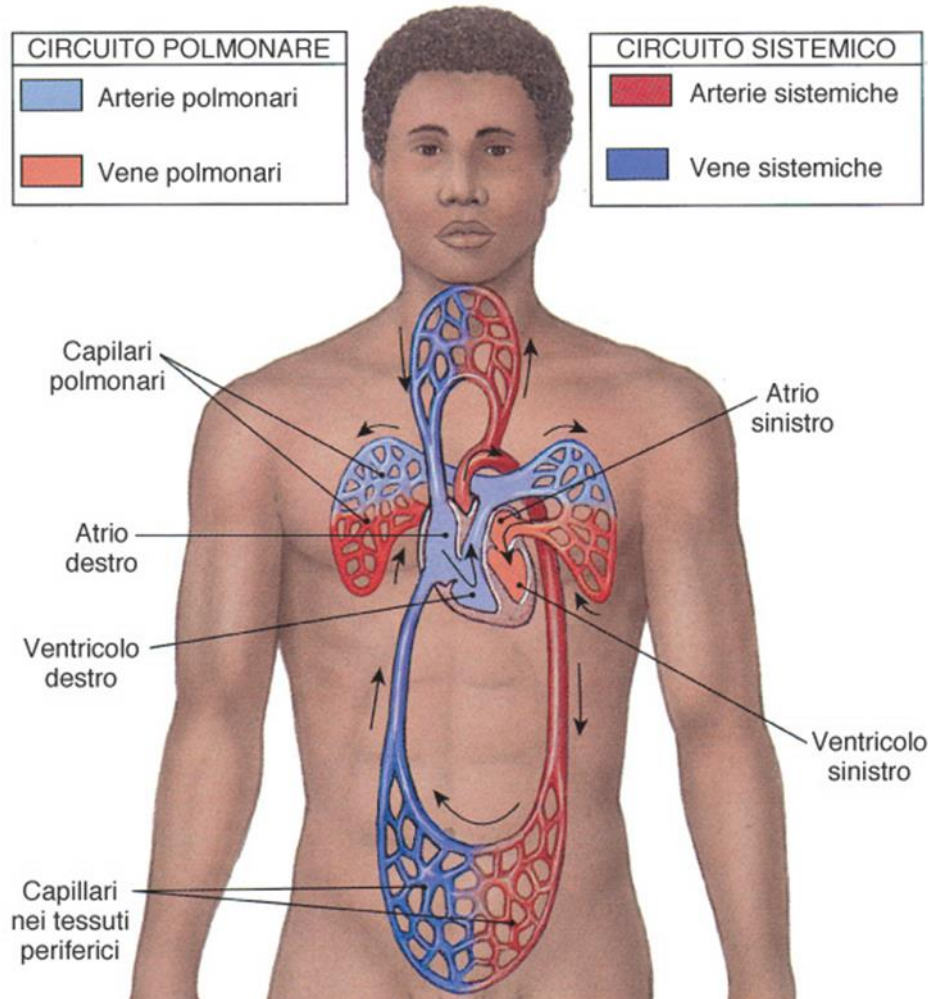
Colorazione di Giemsa

Colorazione di Wright

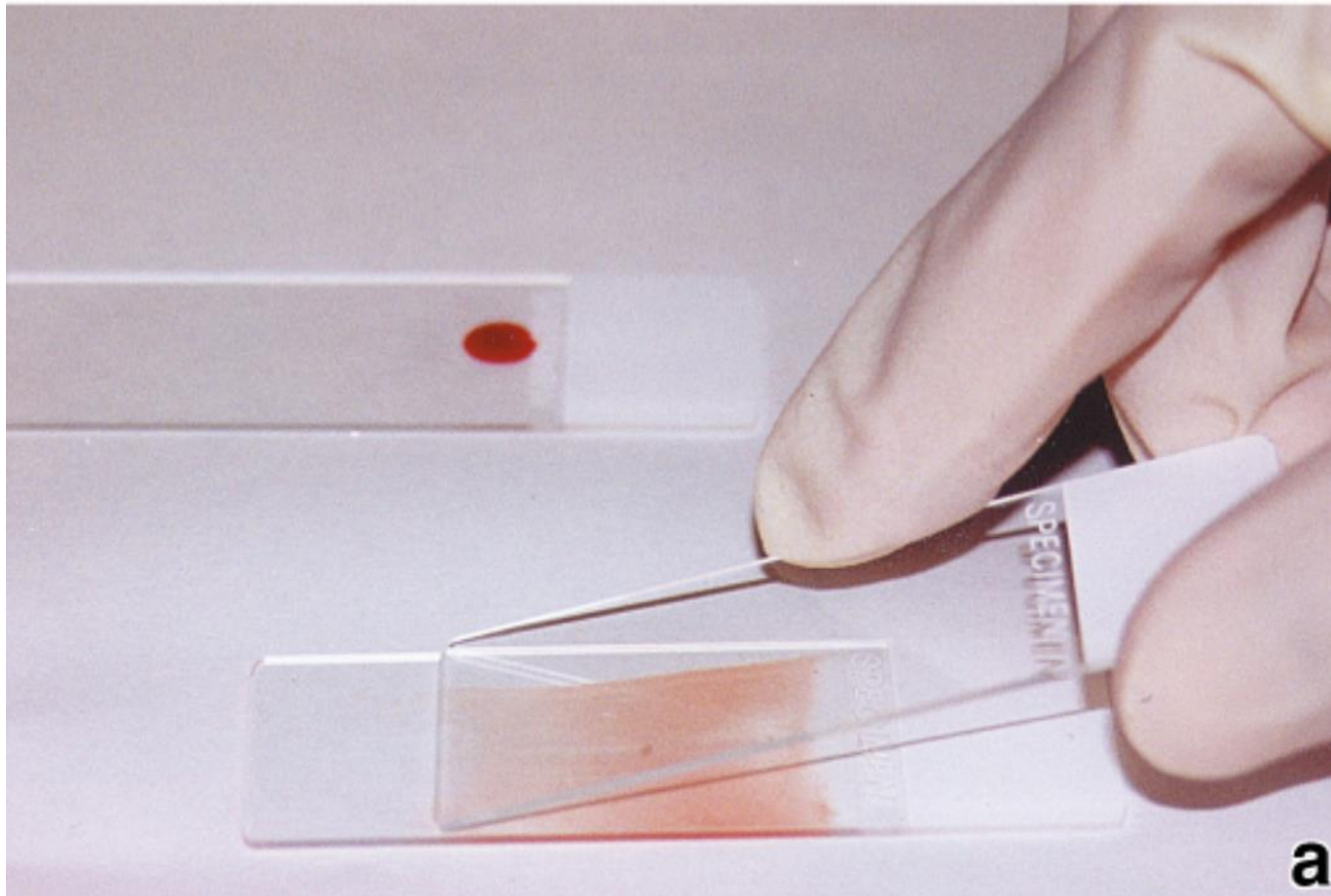
Il sangue circola in un sistema di vasi chiuso e ha un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi dell'organismo

Svolge questa funzione mediante:

- a) Trasporto e scambio di gas, nutrienti, cataboliti, ormoni, fattori di crescita*
- b) Difesa dai micro-organismi estranei (mediante trasporto di sostanze e cellule implicate nel processo)*
- c) Trasporto di molecole e fattori per la coagulazione*



Costituisce il 7% del peso corporeo, è viscoso (4-5 volte l'acqua) e ha un pH lievemente alcalino



Il **Giemsa** è un colorante composto da *blu di metilene*, che colora in blu i componenti cellulari acidi, ed *eosina*, che colora in rosa quelli basici



Strato inferiore rosso:
ematocrito
 (eritrociti e buffy coat di leucociti) e uno strato superficiale giallo, viscoso, il **plasma**

PLASMA 55%	
Componenti	Funzioni principali
90%	
Acqua	Solvente per il trasporto di altre sostanze
Sali (elettroliti)	Equilibrio osmotico, funzione tampone e regolazione della permeabilità delle membrane plasmatiche
Sodio 1%	
Potassio	
Calcio	
Magnesio	
Cloro	
Bicarbonato	
7-8%	
Proteine plasmatiche	Equilibrio osmotico, funzione tampone Coagulazione del sangue, difesa (anticorpi), e trasporto di lipidi
Albumina	
Fibrinogeno Globulina	
1%	
Sostanze trasportate dal sangue	
Nutrienti (ad esempio, glucosio, acidi grassi, vitamine, aminoacidi, ecc.)	
Prodotti di rifiuto del metabolismo (urea, acido urico)	
Gas della respirazione (O ₂ e CO ₂)	
Ormoni	

Elementi figurati (cellule) 45%		
Tipo cellulare	NUMERO (per mm ³ di sangue)	FUNZIONI
Eritrociti (globuli rossi del sangue)	4-6 milioni	Trasporto di ossigeno e parte di anidride carbonica
Leucociti (globuli bianchi del sangue)	4000-11 000	Difesa e immunità
Basofilo		Limfocita
Eosinofilo		Monocita
Neutrofilo		
Piastrine	250 000-500 000	Coagulazione del sangue

Frazione corpuscolata
(45%)

SANGUE



Frazione liquida:
plasma (55%)

ERITROCITI (4,5 -6 milioni/mm³)

LEUCOCITI
(5-9mila/mm³)

PIASTRINE

Granulociti (50-70%)

Basofili

Eosinofili

Neutrofilo

Agranulociti

Linfociti

Monociti

PROTEINE

Albumina

Globuline

Proteine del sistema del complemento

Fibrinogeno, altre

ORGANICA

GLUCIDI

AMMINOACIDI

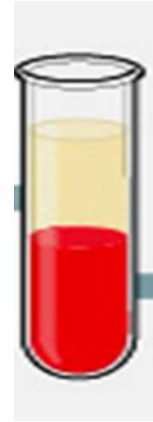
RIFIUTI AZOTATI

LIPIDI

INORGANICA

H₂O (90%) E IONI (Na⁺, K⁺, Cl⁻...)

II PLASMA



I suoi componenti vengono prodotti in varie sedi: fegato (90% delle proteine del plasma), ghiandole endocrine, plasmacellule, etc.

Composizione percentuale del plasma:



- **H₂O**: 90-92%
- **PROTEINE** [albumina (60%), globuline comprese le immunoglobuline (35%), fibrinogeno (4%), proteine del complemento, altre proteine della coagulazione etc.]: 7-8%
- **ALTRI SOLUTI** 1-2%
 - ELETTROLITI (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, etc.)
 - PRODOTTI DI SCARTO (urea, acido urico, creatinina)
 - NUTRIENTI (glucosio, lipidi, amino acidi, vitamine)
 - GAS (ossigeno, anidride carbonica, azoto)
 - ORMONI

Il **siero sanguigno** è un liquido formato da plasma senza fibrinogeno e le altre proteine della coagulazione

Funzione del plasma

Contribuisce all'omeostasi dell'organismo esercitando:

- **funzione tampone** (mantiene costante il pH che riflette al concentrazione degli idrogenioni)
- **funzione regolatrice della pressione osmotica** (sali e proteine che sono responsabili della cosiddetta ed pressione oncotica)
- **regolazione della coagulazione**
- **funzione di difesa**

Proteine del plasma

L'albumina è la principale responsabile della **pressione oncotica** del sangue che mantiene costante la distribuzione dell'acqua tra **plasma e i tessuti**. Ha anche funzioni di trasporto (ormoni steroidei, bilirubina, farmaci, acido urico, etc) ed è un marcatore di disfunzioni renali. La molecola dell'albumina è carica negativamente, come la membrana del glomerulo renale; la repulsione elettrostatica impedisce quindi, normalmente, il passaggio dell'albumina nell'urina.

Le α e β globuline hanno funzioni di trasporto di ormoni (TBG), ioni (ceruloplasmina) e lipidi (α_1 e α_2 lipoproteine – HDL e LDL che trasportano il colesterolo) prodotte dal fegato

Le γ globuline o immunoglobuline, hanno funzioni di difesa: sono gli anticorpi prodotti da plasmacellule (20% delle proteine del plasma)

Il ***fibrinogeno*** viene convertito in **fibrina** nella coagulazione, prodotto dal fegato: ***altre proteine della coagulazione***

.....

Proteine del plasma..

..... il **COMPLEMENTO**: gruppo di circa **20 proteine** (enzimi inattivi) che contribuisce al sistema di difesa dell'organismo, elemento del sistema immunitario contro agenti infettivi.

La gran parte delle proteine viene attivata a cascata in presenza di un'infezione.

Le PROTEINE DEL COMPLEMENTO SONO PRODOTTE DAL FEGATO E VENGONO ATTIVATE:

- o DAL LEGAME AG-AC (via classica, immunità specifica)
- o DIRETTAMENTE DALLA SUPERFICIE BATTERICA (via alternativa, immunità innata)
- o tramite LECTINE (via lectinica)

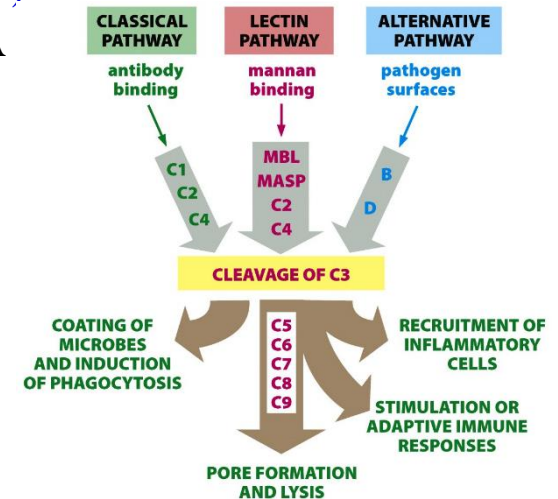


Figure 24-48 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

IL COMPLMENTO AGISCE:

- A) IN PROPRIO
- B) IN COOPERAZIONE CON ANTICORPI O LECTINE

Attivazione sequenziale dei vari componenti che portano alla proteolisi del C3

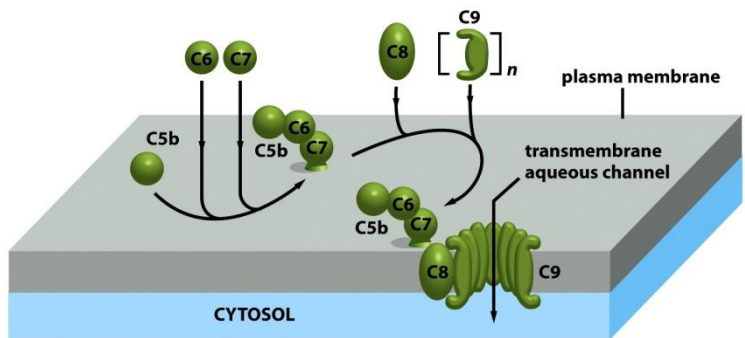
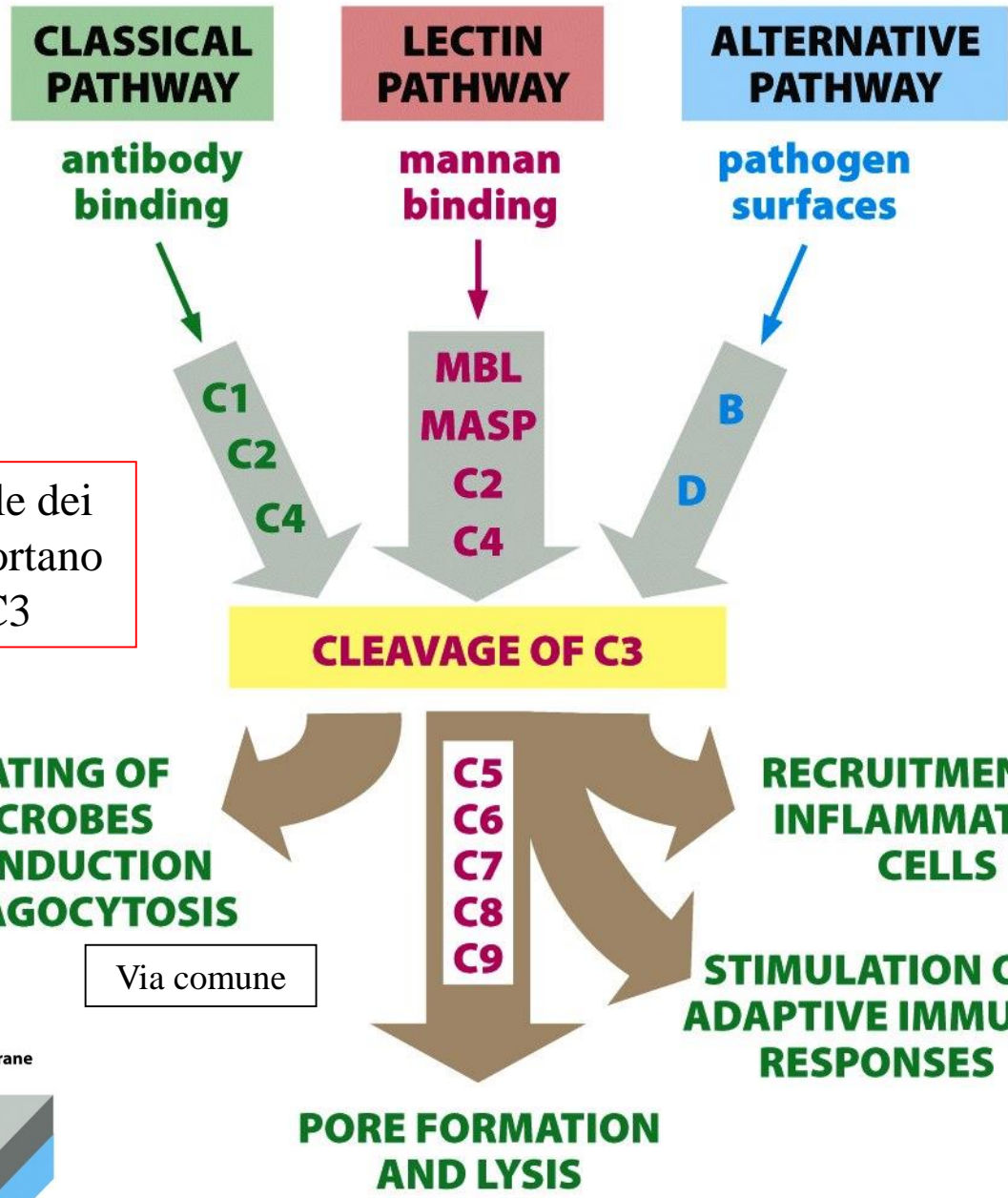
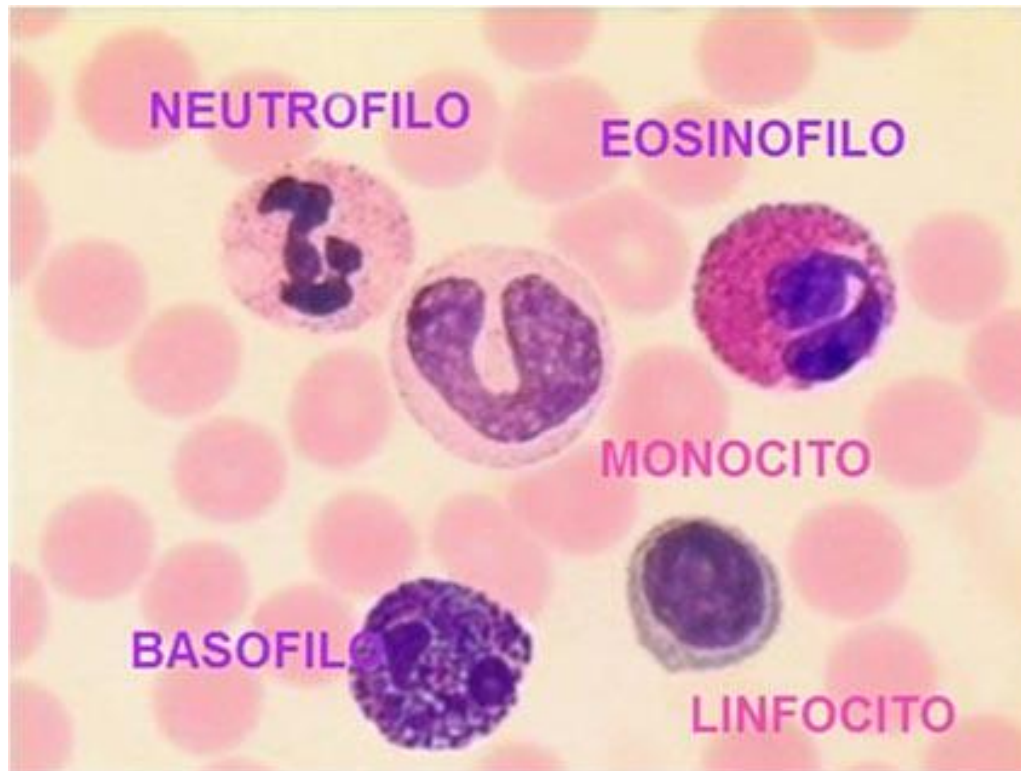


Figure 24-49 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Come contribuisce il complemento alla difesa dell'organismo?

- 1) LA FRAZIONE **C₃** SI LEGA ALLA PARETE BATTERICA (opsonizzazione, ovvero copertura del batterio che viene così reso riconoscibile) FACILITANDO L'ATTIVITA' DEI MACROFAGI
- 2) ELIMINAZIONE DEI COMPLESSI AG-AC (si lega a **C3b**) INDUCENDONE LA FAGOCITOSI DA PARTE DEI MACROFAGI
- 3) ASSEMBLAGGIO DI TUTTI I COMPONENTI CON CONSEGUENTE LISI BATTERICA
- 4) ALCUNI FRAMMENTI (**c5a**) RICHIAMANO E ATTIVANO I NEUTROFILI nell'INFIAMMAZIONE (chemiotassi)
- 4) **Attivazione dei linfociti:** C3d interagisce con il rispettivo recettore CR2 (CD21) sulla membrana dei linfociti B, innescando l'inizio della risposta umorale, cioè della produzione di anticorpi.

Gli elementi corpuscolati del sangue



*I componenti cellulari del sangue derivano dal tessuto mesenchimale embrionale, hanno vita limitata e si rinnovano mediante un processo che avviene nel midollo osseo e si dice **EMOPOIESI***

*La distruzione delle cellule per senescenza si dice **EMOCATERESI***

I *globuli rossi* svolgono la propria funzione all'interno dei vasi sanguigni, mentre *i globuli bianchi* abbandonano i vasi portandosi nell'interstizio degli organi.

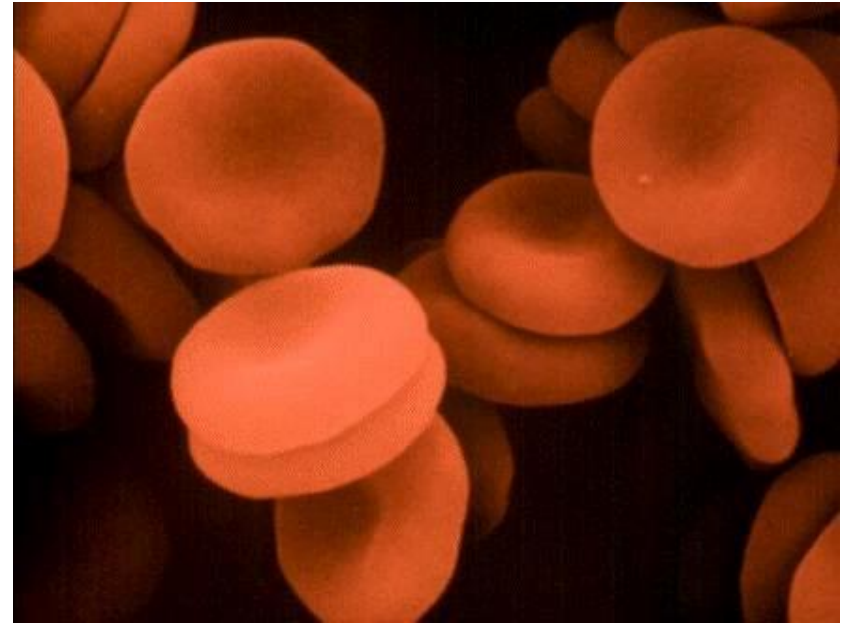
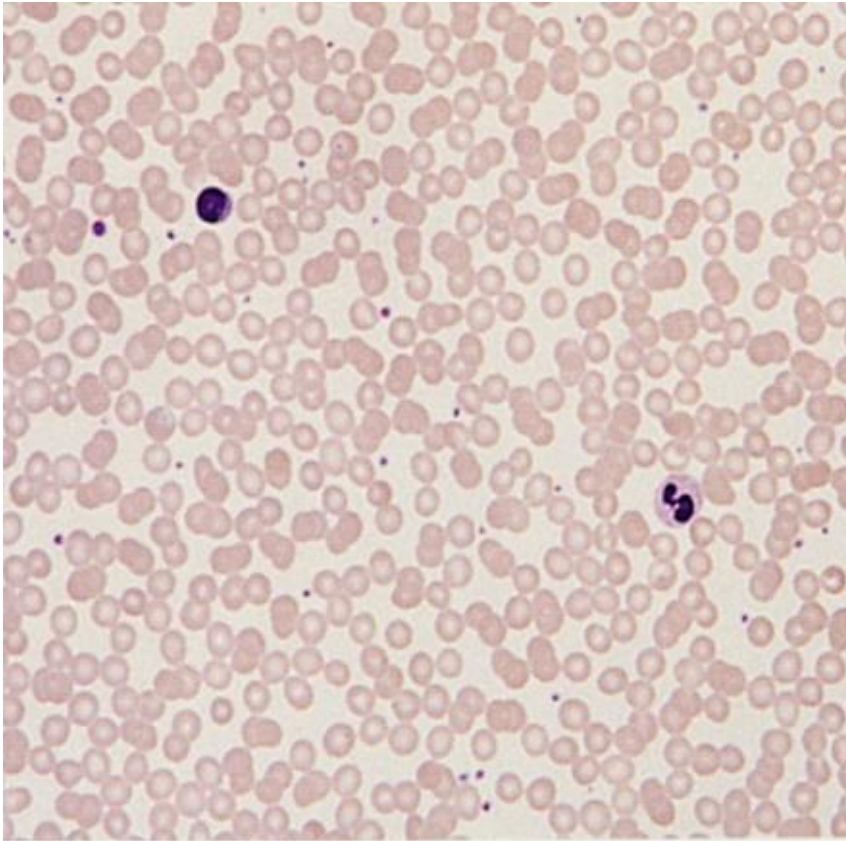
I globuli bianchi possono abbandonare il circolo sanguigno passando tra le cellule endoteliali (diapedesi)

Eritrociti o globuli rossi

- Cellule specializzate nel **trasporto di ossigeno e di anidride carbonica**, a vita **limitata** (100-120 giorni) perché **prive di nucleo** e di organelli (incapaci di duplicarsi)
- **Forma tondeggiante** (\emptyset maggiore di 7-8 μm , spessore 0,8 μm al centro e 2,5 μm alla periferia), **biconcava** che consente il massimo rapporto tra superficie e volume e una **alta deformabilità**.
- *5,4 milioni/ μl nell'uomo e 4,8 milioni/ μl nella donna, costituiscono il 99% delle cellule del sangue*



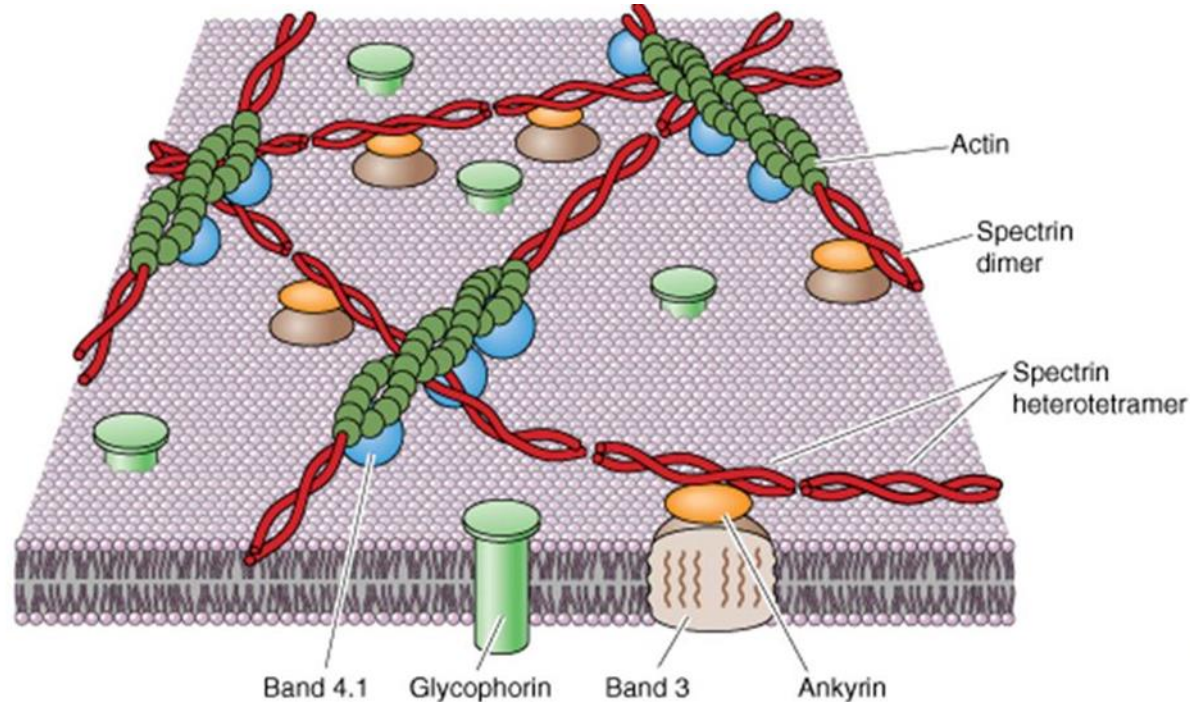
Eritrociti: colore rosato, più chiaro al centro e più scuro alla periferia per la presenza di emoglobina e la forma delle cellule



Nell'adulto sono *prodotti nel midollo osseo* e per il 90% *rimossi (ematocateresi) da macrofagi di milza, fegato e midollo osseo*: il rimanente 10% si rompe all'interno dei vasi

La membrana plasmatica dei globuli rossi

Insieme al citoscheletro consente di modificare velocemente la forma della cellula



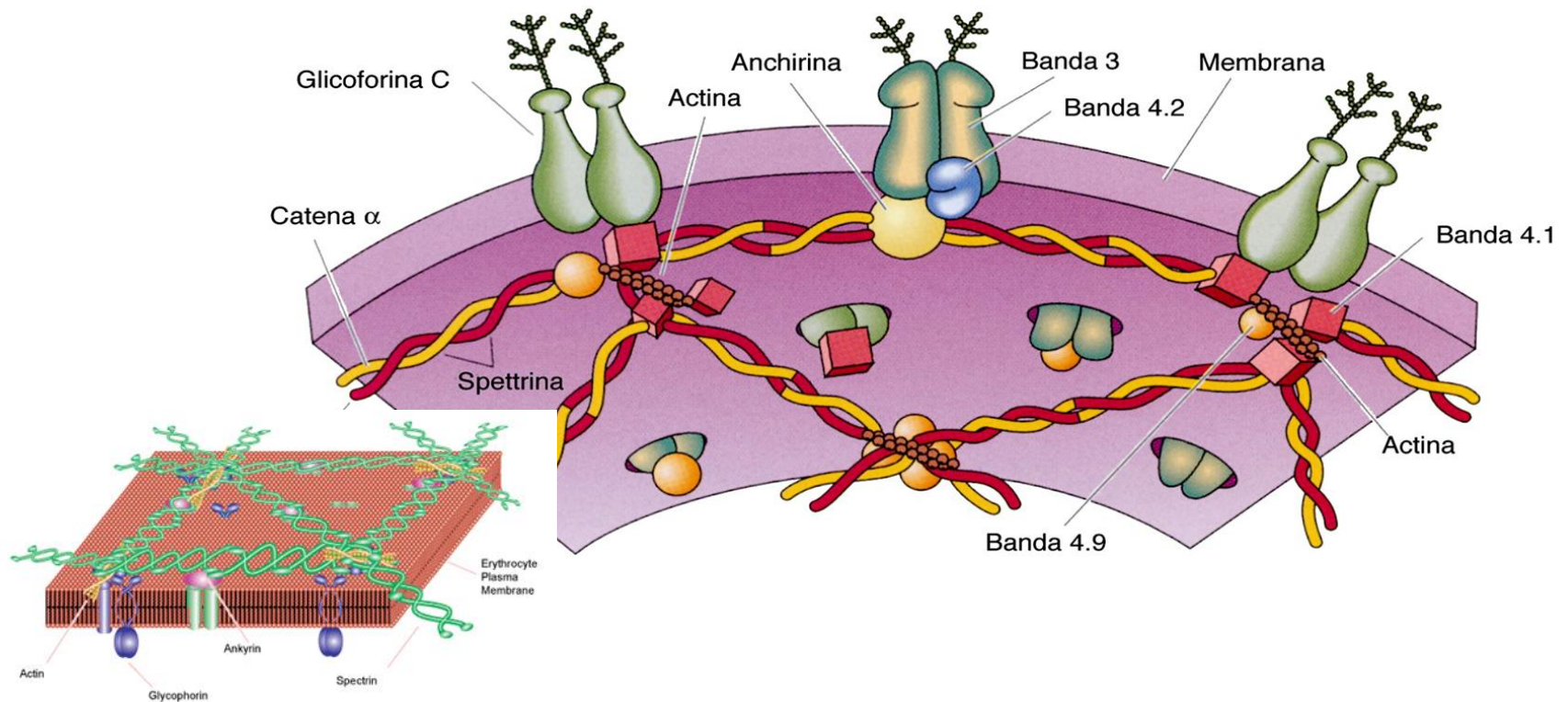
E' costituita da:

- 50% **proteine**: *periferiche e integrali*; le principali sono le glicoproteine **glicoforine A B e C** (quest'ultima con residui di acido sialico nella porzione extracellulare, con cariche negative che impediscono l'agglutinazione dei globuli rossi) e **banda 3**, entrambe con catene oligosaccaridiche che sono antigeni dei gruppi sanguigni
- 40% **lipidi** (95% fosfolipidi e colesterolo)
- 10% **carboidrati**

Il citoscheletro

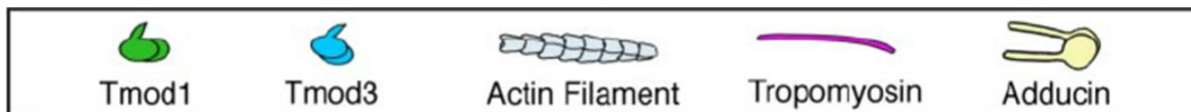
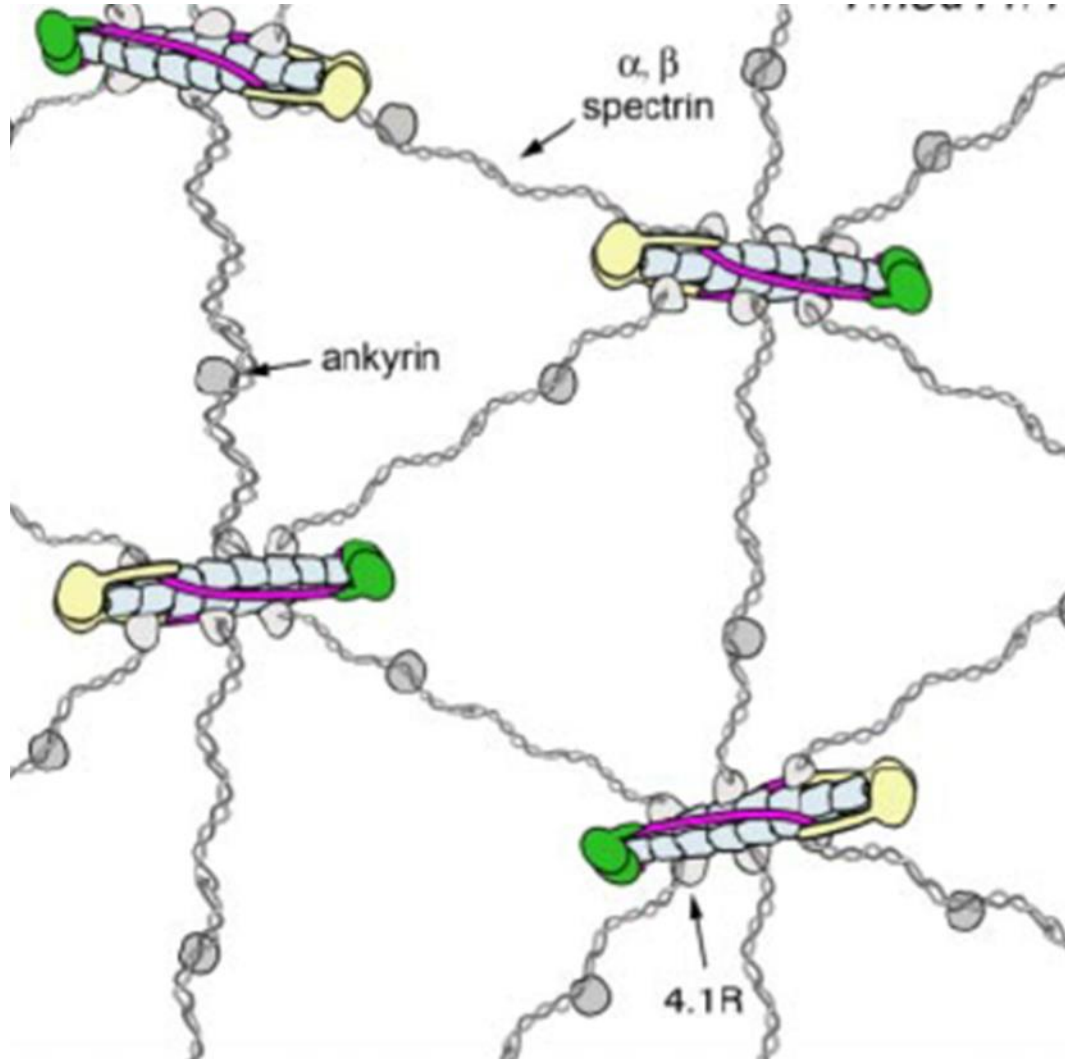
Costituisce un guscio che limita la diffusione laterale delle proteine di membrana e, collegandosi alle proteine integrali di membrana tramite proteine adattatrici, le consente di cambiare velocemente forma.

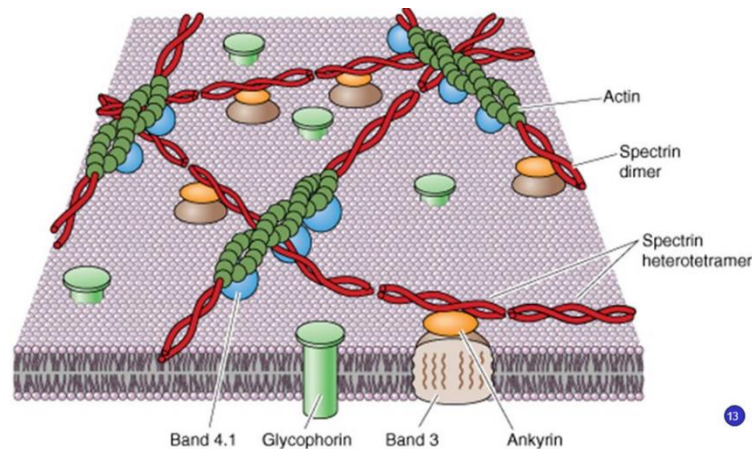
E' costituito principalmente da corti filamenti di actina e da tetradimeri di spectrina che interagiscono con la proteina di membrana banda3 mediante l'anchirina e con le glicoforine mediante il complesso della banda 4.1 (banda 4.1, adducina, tropomiosina, tropomodulina, demantina)



La spectrina è una proteina filamentosa (100.nm) composta da due catene α (PM 240.000) e β (PM 220.000) avvolte in senso antiparallelo, a formare un dimero $\alpha\beta$; due dimeri $\alpha\beta$ sono associati per formare un tetramero $\alpha_2\beta_2$

«Lattice» esagonale bidimensionale sul lato interno della membrana plasmatica dei globuli rossi (tetrameri di spectrina, piccoli frammenti di actina, adducina, tropomiosina tropomoduline, etc), ancorato tramite l'anchirina alla membrana stessa (vedi immagine precedente)





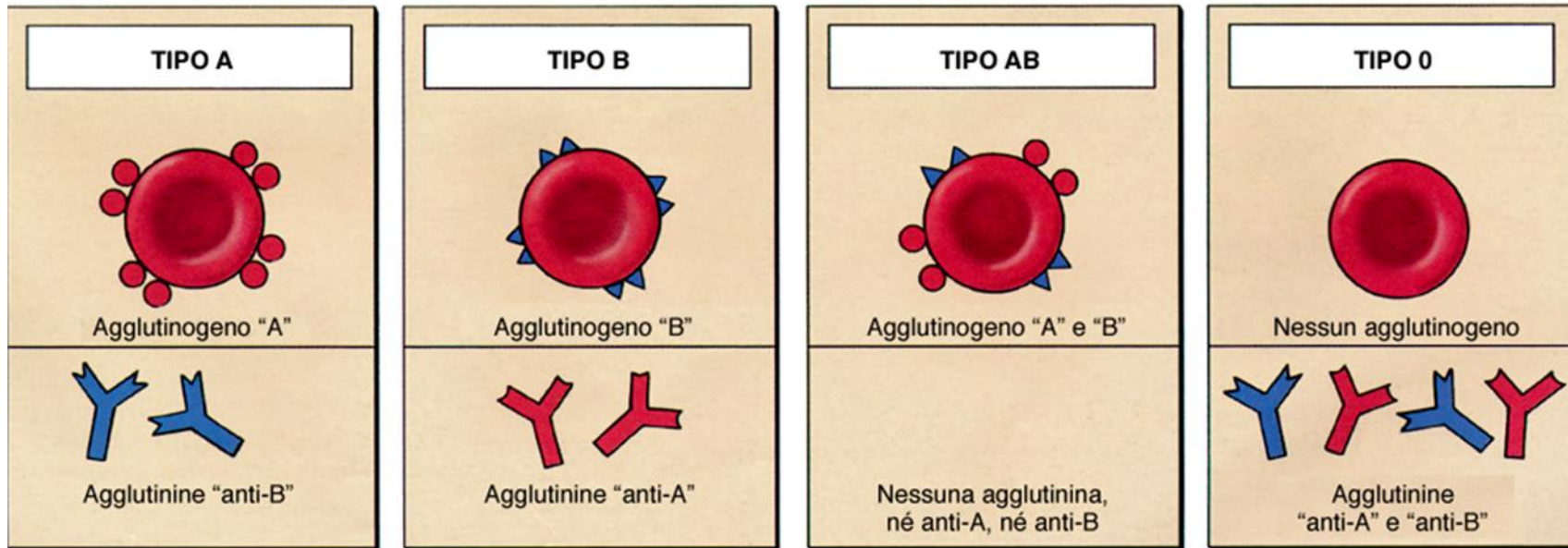
Sul versante extracellulare degli eritrociti sono presenti catene di carboidrati specifiche (glicoforina e banda 3) e ereditarie che determinano i **gruppi sanguigni**

I più studiati per la loro rilevanza clinica sono il **sistema ABO** e il **sistema Rh**

Sistema ABO: determina la compatibilità trasfusionale

A e B sono Ag di membrana. La presenza degli antigeni ABO è dovuto alla presenza di tre alleli diversi chiamati A, B e 0, localizzati sul cromosoma 9 umano che codificano per enzimi. Il gene 0 è inattivo.

Gli individui presentano nel loro sangue anticorpi contro gli antigeni che non sono presenti sui loro eritrociti (agglutinine): sono già presenti nel

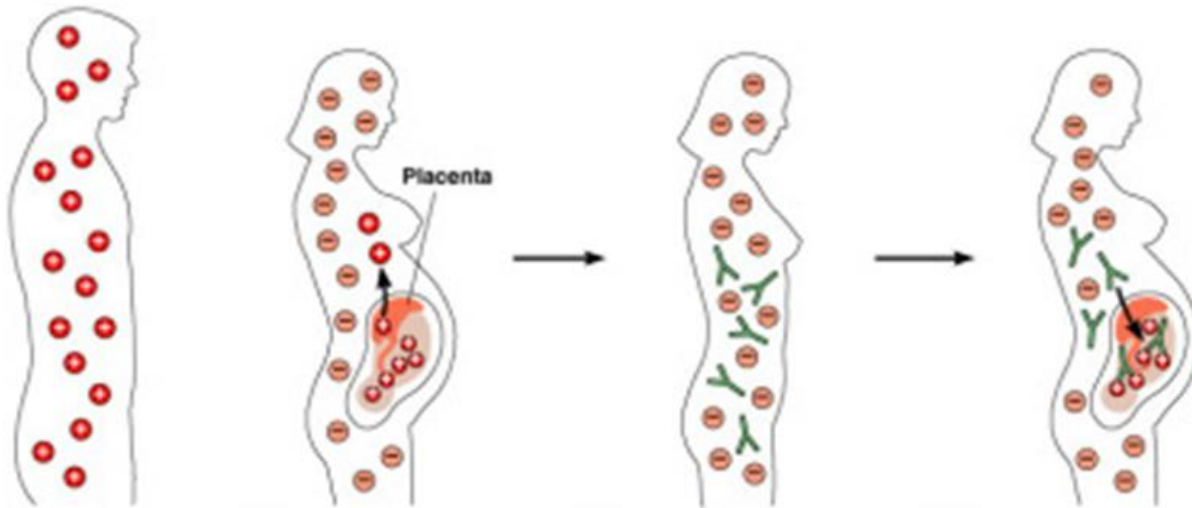


Il fattore ematico Rh

Il gruppo o fattore Rh prende il nome dal fatto che è stato isolato per la prima volta dalla scimmia *Macacus Rhesus*

- E' determinato da due polipeptidi, RHD e RHCE codificati da due geni che comprende più di *una dozzina di antigeni*, anche se alcuni sono rari: i più comuni sono C, c, D, E, e.
- Circa l'85% della popolazione caucasica possiede anche uno solo di questi antigeni e si definisce Rh+

- Il sistema Rh differisce dal precedente in quanto gli anticorpi anti Rh raramente sono già presenti nell'organismo ma compaiono dopo la prima esposizione all'antigene:



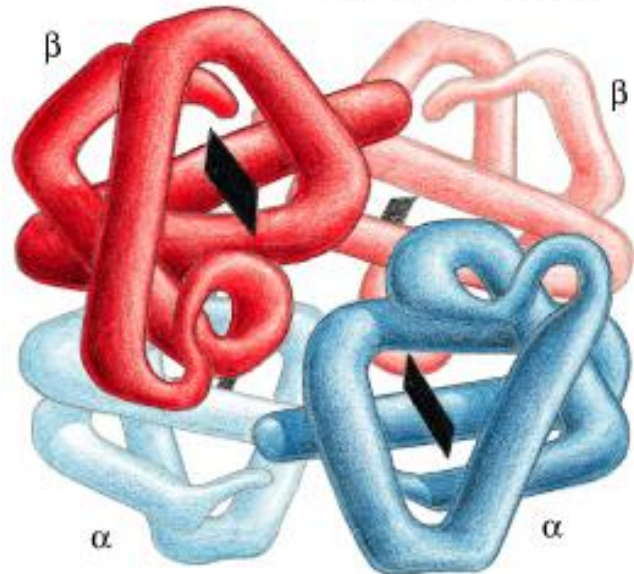
Una prima somministrazione di sangue “+” ad un soggetto “-“ provoca la produzione di anticorpi; una seconda somministrazione provoca una cospicua risposta immunitaria.

la globina a singola catena
lega una molecola di ossigeno



sito di legame
dell'ossigeno
sull'eme

EVOLUZIONE DI UNA
SECONDA CATENA
DI GLOBINA PER
DUPLICAZIONE
GENICA SEGUITA
DA MUTAZIONE



la globina a quattro
catene lega quattro molecole
di ossigeno in modo cooperativo

Il **citoplasma dei globuli rossi** è costituito per il 60-65% di acqua, per il 5% di enzimi (es: anidrasi carbonica), altre proteine e lipidi, per il 30% di **emoglobina (Hb, 68kDa)** che trasporta i gas respiratori

Emoglobina adulta: HbA, 97% della emoglobina totale (2 catene α e 2 catene β) e HbA2 per il 3% (2 catene α e 2 catene δ). Lega in modo più forte l'ossigeno mano a mano che questo si combina con le varie subunità

Emoglobina fetale: HbF (2 catene α e 2 catene γ), che ha un'affinità maggiore per l'O₂ rispetto all'HbA.

L'Hb viene degradata ad aa, Fe, porfirina che verrà trasformata in bilirubina